

氏名	柴 田 重太郎
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第3331号
学位授与年月日	平成9年3月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学 位 論 文 名	内耳感染におけるOK432（ピシバニール）の効果の可能性 －非特異的防御機構の観点から－
論文審査委員	主 査 教 授 中井 義明 副主査 教 授 金山 研司 副主査 教 授 高木 宏

論 文 内 容 の 要 旨

（目的）生体は感染防御から身を守るために2つの防御機構を有している。1つは非特異的防御機構であり、もう1つは、特異的防御機構である。

今回、Biological response modifier(BRM) 投与が内耳の非特異的防御機構に出現するcell mediated cytotoxicity（細胞仲介性細胞毒性）を修飾するか否かを検討した。

（方法）250－300gのハートレイ系モルモット69匹を用いた。

ネブタール麻酔下にてモルモットの側頭骨を開放し、アブミ骨を脱臼させ、前庭窓を一部開放のち、正円窓経由でマイクロシリンジにてOK432溶液（0.1mg乾燥重量/0.1mlに調整）を注入した。注入後1－7日にて側頭骨を採取し、電顕および凍結切片上にてAsialo GM1抗体を用いABC法およびDABニッケルにて染色した。

（結果）OK432注入にて鼓室階に多数の好中球、マクロファージの出現をみた。特にOK432注入初期からのマクロファージの増加は顕著であった。

これら湧出細胞の数はOK432処置1日後をピークとし以後徐々に減少し、処置後4日目以降はそれ以前と比して有意に減少していた。

（まとめ）

1. 内耳に対するBRMの効果をみるため、モルモット内耳にOK432を注入後、経時的に7日間内耳の形態観察を行った。
2. OK432投与1日目より多数の好中球、マクロファージの出現を鼓室階にみた。湧出細胞は好中球が一番多く、次にマクロファージであった。これら両細胞は4日目以降は著明に減少していた。
3. 湧出マクロファージは細胞表面にAsialo GM1抗原を表出しており、活動期にあることが示唆された。
4. これら湧出細胞は蝸牛軸にある鼓室階付近の細静脈から湧出していた。
5. OK432処置後、早期に多数のマクロファージの湧出が認められたことは、今回の検討に特徴的であった。
6. 以上のことより、内耳感染が生じた場合、内耳はBRMにより感染経過に影響をうける器官であることが示唆され、BRMは内耳感染治療の一手段になりうる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

生体は感染から身を守るために2つの防御機構を有している。1つは非特異的防御機構であり、もう1つは特異的防御機構である。特に、非特異的防御機構は生体を病原体感染の初期から守るのに非常に重要

である。内耳における非特異的防御機構は他臓器に比べて強いものではなく、内耳におけるこの非特異的防御機構の増強は、内耳感染防御に対し有用であることが想像される。Biological response modifier(BRM)は生体の非特異的防御機構を担うマクロファージやナチュラルキラー細胞の活性化を起こす物質として知られている。本研究においてはBRM投与が内耳の非特異的防御機構を修飾する可能性について検討した。

OK432(ピシバニール)は低毒性溶血性連鎖球菌Su株をペニシリン条件下で熱処理した凍結乾燥粉末であり、BRMの一種として癌治療や、免疫療法に使われている。今回、69匹のモルモットを使用し、正門窓経路で鼓室階にOK432を投与、投与後経時的にその内耳を免疫組織化学、および超微細形態学的に観察した。

その結果、OK432投与にて鼓室階に多数の好中球、マクロファージが出現することが判明した。特にOK432処置初期からのマクロファージの増加は顕著であった。これら滲出細胞の数はOK432処置後1日をピークとして以後徐々に減少し、処置後4日以降はそれ以前と比べて有意に減少していた。滲出マクロファージは細胞表面にasialo GM₁抗原を表出しており、多くの異物を貪食していることから活動期にあるマクロファージと判断された。比較対照実験として用いた生理食塩水やOK432に含まれる添加物による処置では内耳には変化を認めなかった。

これらの結果内耳は他臓器と同様、OK432により早期にマクロファージ滲出が誘導される器官であること、また、このことは内耳に感染が生じた場合、内耳はOK432によって感染経過が修飾されうる器官であり得るとともに、BRMが内耳感染治療の一手段になり得る可能性を示唆するものである。

本論文は原因不明の内耳性難聴の予防あるいは治療に寄与する有益な研究であり、著者は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定した。